



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2009

Phytotherapeutika in den Wechseljahren : Erfahrungswissen – Evidenz – Einschränkungen

Saller, R ; Rostock, M ; Melzer, J

Other titles: La phytothérapie pendant la ménopause : Connaissances empiriques – Effets prouvés – Limitations

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-30058>

Journal Article

Originally published at:

Saller, R; Rostock, M; Melzer, J (2009). Phytotherapeutika in den Wechseljahren : Erfahrungswissen – Evidenz – Einschränkungen. Hausarzt Praxis, (8):15-22.



Fotos: absolut_Fotolia, Yanz_Dreamstime, R.Saller



Wechseljahrbeschwerden

Hormone und Phytotherapeutika sind kein Widerspruch

Während die Hormontherapie (HT) in der Postmenopause während der 1980er und vor allem 1990er Jahre, mit kräftiger Unterstützung von vielen Experten, als Allerweltsmittel gegen alle möglichen und unmöglichen Beschwerden in der Postmenopause angepriesen wurde, hat sich dies in den letzten Jahren ins Gegenteil verkehrt. Die HT wurde nun für alles Übel der Frau nach den Wechseljahren verantwortlich gemacht. Die Verängstigung der Frauen – aber auch vieler Kolleginnen und Kollegen – durch manchmal irreführende Medienberichte hat in Europa und in den USA zu einem überstürzten Absetzen der HT geführt. Und dies auch bei Frauen, welche ohne HT unter einer massivsten Einbusse an Lebensqualität leiden oder bei denen die HT medizinisch absolut indiziert war und ist. Bei letzterer Gruppe denke ich in erster Linie an die Frauen mit frühzeitiger (<50 Jahren) bzw. vorzeitiger (<40 Jahren) Menopause.

Wie so oft im Leben liegt die Wahrheit zwischen beiden Extremen. So zeigte eine genauere Analyse der Resultate der grössten und besten epidemiologischen Studie zur Thematik, der WHI-Studie, dass das Mamma-Carcinom-Risiko keineswegs immer erhöht ist – sondern eben nur dann, wenn eine kombinierte HT über mehr als fünf Jahre angewendet wird. Beim kardiovaskulären Risiko verhält es sich ähnlich: Wird die HT unmittelbar anschliessend an die Menopause begonnen, hat sie während einer Einnahmedauer von zehn Jahren keine entscheidenden Effekte auf das Myokardinfarkt-Risiko. Keinesfalls sollte jedoch eine HT nach einer längeren Östrogenpause eingesetzt werden. Denn die Gefässe sind durch den Östrogenmangel dann

bereits zu stark verändert – eine neuerliche Östrogenzufuhr kann deletär sein. Solche aktuellen Erkenntnisse zur postmenopausalen HT werden im ersten Artikel dargestellt und diskutiert.

Mit der kritischen Betrachtung der HT gelangten vermehrt andere Behandlungsformen bei klimakterischen Beschwerden in den Fokus. Anpassungen des Lebensstils und insbesondere Phytotherapeutika gewannen stark an Bedeutung. Ob Phytotherapeutika bei Hitzewallungen besser wirken als Placebo wird heiss diskutiert. So ist der Placeboeffekt gerade bei Hitzewallungen beachtlich. Cimicifuga-Präparate gerieten in den USA ins Gerede, da vereinzelt hepatotoxische Effekte auftraten. Möglicherweise ist dies aber bedingt durch Verunreinigungen und Herstellungsfehler, welche in Präparaten, die in der Schweiz auf den Markt gelangen, nicht vorliegen. Über den sicheren Einsatzbereich der wichtigsten Phytotherapeutika orientiert der zweite CME-Artikel dieser HAUSARZT PRAXIS.

Nicht ein Entweder-Oder, sondern Phytotherapeutika sowie die potenten Hormone ergänzend einzusetzen ist der optimale Weg, um unseren Frauen mit Wechseljahrbeschwerden in einer geeigneten Weise zu helfen.

Prof. Dr. med. Bruno Imthurn, Zürich

Prof. Dr. med.
Bruno Imthurn

bruno.imthurn@usz.ch



Peri- und Postmenopause

«Sinn, Segen und Sorgen» der Hormontherapie

Katharina Schiessl, Zürich

Noch zur Jahrtausendwende galt die peri- und postmenopausale systemische Hormontherapie (HT) – zugleich wirksamste Abhilfe bei Wechseljahresbeschwerden – als Hoffnungsträger in der Prävention weiblicher Herzkreislauferkrankungen. Inzwischen entwickelten sich der Zeitpunkt und die Dauer der Behandlung zu einer verantwortungsvollen individualisierten Abwägung. Geboten ist heute ein Dialog mit der Patientin bis hin zu Krebs-Risiken, Osteoporose-Prophylaxe und Lifestyle-Fragen.

Unser objektives Wissen über die Vor- und Nachteile der systemischen Hormontherapie (HT; auch: HET bzw. HRT) hat sich beträchtlich erweitert. Gleichzeitig erregen insbesondere die möglichen negativen Effekte der HT grosse mediale Aufmerksamkeit. Insgesamt ist der medizinische Blick auf die HT durchaus kritischer geworden, allerdings vorwiegend im konstruktiven, positiven Sinn.

Länderspezifisch, aber auch länderübergreifend, publizieren nun die entsprechenden Menopause-Fachgesellschaften regelmässig aktuelle Empfehlungen, um die Fülle neuester Erkenntnisse zu bewerten und im gesamten Kontext einzuordnen. So widersprüchlich oder unerklärlich die Datenlage bisweilen erscheint, so kritisch muss die Auseinandersetzung mit den zugrunde liegenden Studien erfolgen.

In Kürze werden aktuelle nationale Guidelines der Schweizerischen Menopausengesellschaft erscheinen.

Heutige Indikationen zur HT

Für die systemische HT lassen sich heute im Wesentlichen vier Gruppen von Indikationen umreissen:

- ▶ Vorzeitiges bzw. frühzeitiges Eintreten der Wechseljahre (Klimakterium vor dem 40.–45. Lebensjahr). Es gibt keine Daten, welche für solche Patientinnen ein erhöhtes Risiko bei einer HT bis zum 50. Lebensjahr belegen würden.
- ▶ Primäre oder sekundäre Amenorrhoe junger Frauen bei niedrigsten Östrogenwerten (hypogonadotroper Hypogonadismus).

- ▶ Wechseljahrsbeschwerden mittleren und schweren Grades derart, dass die Lebensqualität bzw. das tägliche Leben der betroffenen Frau eingeschränkt ist. Die HT gilt als die effektivste Behandlungsmethode bei vasomotorischen Beschwerden.
- ▶ Im Rahmen der Osteoporose-Thematik: Selbst in sehr niedrigen Dosierungen reduziert eine HT das Auftreten osteoporosebedingter Frakturen. Am Knochen führt die HT zu einer Verbesserung der Dichte und der Mikrostruktur. Die HT stellt für Frauen zwischen 50 und 59 Jahren – wenn ein hohes Risiko für Osteoporose besteht – nach Expertenmeinung eine mögliche Option zur Prophylaxe dar.



**Dr. med.
Katharina Schiessl**
katharina.schiessl@usz.ch

Pragmatische Therapiegrundsätze

Die Durchführung einer HT

- ▶ erfordert wie jede medizinische Behandlung eine klare Indikation,
- ▶ orientiert sich an der individuellen Situation der Patientin (Beschwerdebild, Risikofaktoren, psychosoziale Situation) und
- ▶ ist stets als ein Teil der therapeutischen Gesamtstrategie (Bewegung, Ernährung, Gewichtskontrolle, Lifestyle, Stressreduktion, Nikotin, Alkohol) aufzufassen.

Glossar HT

- ▶ **Kontinuierlich-kombinierte Therapie:** Östrogenanteil und Gestagenanteil täglich gleich. Ziel ist die Blutungsfreiheit.
- ▶ **Sequentielle (kombinierte) Therapie:** Dem Zyklus entsprechender Phasenverlauf, also mit einer reinen Östrogenphase und einer kombinierten Phase. Führt im allgemeinen gezielt zu Abbruchblutungen.
- ▶ **Östrogentherapie:** Alleinige, kontinuierliche Östrogen-gabe. Nur, sofern keine Gestagene mehr benötigt werden!

Tab. 1 Kardiiovaskuläre und cerebrovaskuläre Ereignisse unter HTEreignisse unter kombinierter HT bei Frauen mit mittleren bzw. schweren vasomotorischen postmenopausalen Beschwerden (**absolute Zahlen, pro 10 000 Frauen/Jahr**)**Eingetretene Ereignisse – stratifiziert gemäss Altersgruppen:**

	50–59 Jahre	60–69 Jahre	70–79 Jahre
Koronare Herzkrankheit	–2	+6	+21
Insult	+3	–4	+9
Gesamtmortalität	–2	+8	+9

Eingetretene Ereignisse – stratifiziert nach Zeitabstand zur Menopause:

	<10 Jahre	10–19 Jahre	>20 Jahre
Koronare Herzkrankheit	–4	+4	+23
Insult	+7	+2	0
Gesamtmortalität	–2	+2	+13

Nach: Rossouw J et al. (JAMA 2007)

Wünsche und Ängste der Patientin sollten besprochen werden und in die Entscheidung einfließen. Der Nutzen muss die potentiellen Risiken übertreffen. Die Risiko-Nutzen-Relation sollte zudem jährlich im Gespräch aktualisiert und neu eingeschätzt werden. Nutzen und Risiko sollten für die Patientin verständlich, möglichst unter Verwendung von absoluten Zahlen bzw. Schaubildern dargestellt werden.

- ▶ Die niedrigste effiziente Dosierung sollte gewählt werden.
- ▶ Östrogentherapie, kombinierte oder sequentielle Östrogen-Gestagen-Therapie sowie Tibolon unterscheiden sich im jeweiligen Risikoprofil.
- ▶ Lokale Östrogentherapie ist bei rein vaginalen Beschwerden vorteilhafter als eine systemische Therapie; eine Gestagen-Gabe ist dann nicht erforderlich.
- ▶ Frauen in der Perimenopause befinden sich zunächst im Progesteron-Defizit. Bei entsprechenden Symptomen sind somit Gestagen-Gaben (oral, vaginal, intrauterin) indiziert.
- ▶ Frauen in der frühen Postmenopause (im ersten bis zweiten Jahr nach Menopause) sollten zunächst eine sequenzielle HT erhalten, – um Blutungen zu vermeiden.
- ▶ Bei vorhandenem Uterus sollte, nach aktuellem Wissensstand, stets eine kombinierte HT (Östrogen und Gestagen) gewählt werden, – um die Entstehung eines Endometrium-Carcinoms zu verhindern. Ob bei sehr niedriger Östrogen-Dosierung eventuell auf das Gestagen verzichtet werden kann, ist augenblicklich noch nicht abgesichert.

Tab. 2 Zusätzliche positive Wirkungen einer HT

- ▶ Muskel- und Gelenkschmerzen ↓
- ▶ Mundgesundheit ↑ (Parodontose, Knochenschwund, Zahnverlust)
- ▶ Hautdicke bzw. -kollagengehalt ↑
- ▶ Trockene Augen ↓
- ▶ Vaginale Trockenheit/Dyspareunie ↓
- ▶ Libido ↑

- ▶ Frauen mit schwerer Endometriose in der Vorgeschichte und einer Notwendigkeit zur HT sollten bevorzugt die kontinuierlich-kombinierte HT erhalten.
- ▶ Bei androgenetischer Alopezie und Hirsutismus empfiehlt sich ein anti-androgenes Gestagen.

Unter einer HT sollte jährlich eine Zwischenanamnese erhoben werden und eine klinische Kontrolluntersuchung durchgeführt werden (Mamma, Genitale, Blutdruck), eventuell ergänzt mit Laborparametern.

Massgebend ist als Erfolgsparameter die Beschwerdefreiheit bzw. die Beschwerdereduktion bei der Patientin.

HT – nein?

In folgenden Situationen ist eine HT nicht empfehlenswert:

- ▶ bei kardiiovaskulären Erkrankungen mit manifesten atherosklerotischen Gefässschäden,
- ▶ bei beginnender Demenz (HT führt eher zur Verschlechterung der cerebralen Funktion),
- ▶ bei Ersteinsatz (in Standarddosierung) mehr als zehn Jahre postmenopausal.

Cave: Sollte bei Thromboembolie-Risiko-Situation eine HT notwendig werden, ist eine ausgesprochen sorgfältige Risikoabschätzung zusammen mit einem Spezialisten anzustreben.

Kardiiovaskuläres «window of opportunity» beachten

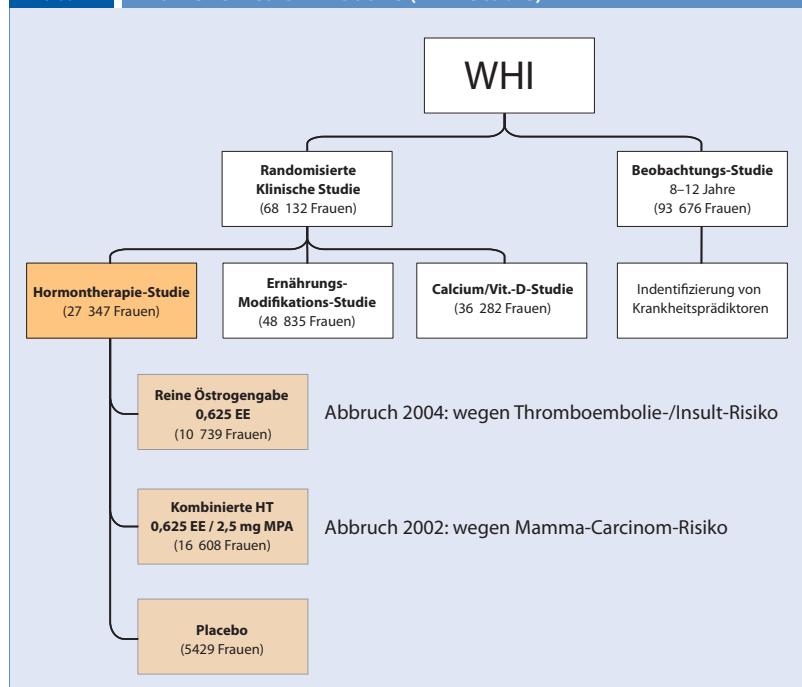
Betrachtet man die HT in Hinblick auf ihre kardiiovaskulären Auswirkungen, so scheint die momentane Lebensphase der Frau das relevanteste Entscheidungskriterium hinsichtlich Nutzen vs. Risiko zu verkörpern.

So zeigten grosse Beobachtungsstudien, zum Beispiel die Nurses Health Study, übereinstimmend einen Rückgang kardiiovaskulärer atherosklerosebedingter Erkrankungen unter Anwendung einer HT. Andererseits fehlt bei älteren Patientinnen mit kardiiovaskulären Risikofaktoren bzw. Vorerkrankungen nicht nur der Benefit – sondern es tritt in randomisierten Studien sogar eine Risikoerhöhung auf (Tab. 1).

Bezüglich der kardiiovaskulären Effekte einer HT spricht man deshalb, als Hypothese, vom «window of opportunity»:

- ▶ Eine HT bei gesunden Frauen und innerhalb der ersten Jahre nach Menopause (50.–59. Lebensjahr) angewandt, verringert offensichtlich das Risiko für Koronargefäss-Erkrankungen. Die protektiven Auswirkungen der Östrogene auf den Lipidspiegel sowie auf die Endothelfunktion sind also noch wirksam erhalten.
- ▶ Anders verhält es sich aber an vorgeschädigten Gefässen: Hier verschlechtert sich die vaskuläre Situation möglicher-

Abb. 1 Women's Health-Initiative (WHI-Studie)



weise unter HT. Denn unter diesen Gegebenheiten wurden in den ersten ein bis zwei Jahren einer HT ein mehrfach erhöhtes Risiko nachgewiesen für Myokardinfarkte und auch für transiente ischämische Attacken (TIA).

Weitere Risiken – weitere positive Effekte

Das thromboembolische Risiko und gleichermassen das cerebrovaskuläre Insultrisiko steigen linear mit dem Alter (ohne Zeitfenster) und mit steigender Östrogen-Dosierung sowie kumulativer Einnahmedauer an. Adipositas, Thrombophilie und Immobilisation erhöhen diese Risiken zusätzlich.

Anmerkung: Transdermale bzw. vaginale Applikation liess ein reduziertes Thrombose-Risiko beobachten. Denn solche Applikationswege der HT, welche den First-Pass-Effekt der Leber umgehen, stimulieren die Gerinnungsfaktoren geringer.

Andererseits üben Östrogene einen günstigen Einfluss auf den Diabetes mellitus, das Metabolische Syndrom und das Lipidprofil (besonders bei oraler Gabe) aus. Bei einer Hypertriglyzeridämie jedoch sollte der transdermale oder vaginale Applikationsweg gewählt werden.

Zu weiteren positiven Wirkungen der HT siehe **Tabelle 2**.

Drohen Carcinom-Erkrankungen?

Mamma-Carcinom: Im Juli 2002 wurde der kombinierte Therapiearm der WHI-Studie wegen einer steigenden Inzidenz von Mamma-Carcinomen gestoppt (**Abb. 1**). Unter reiner Östrogenanwendung war der Effekt aber invers und zeigte (bis zum Studienabbruch 2004 aus anderen Gründen) einen Vorteil der HT.

Im Empfinden von Laien und Fachleuten stellt das Mamma-Carcinom-Risiko den hauptsächlichsten Hinderungsgrund für eine HT dar – dies ist allerdings unverhältnismässig in Relation zur realen Risikoerhöhung. Mittlerweile beschäftigte sich eine Reihe epidemiologischer und Beobachtungsstudien mit diesem Aspekt. Die Daten werfen allerdings bisher mehr Fragen auf, als schlüssige Antworten zu liefern.

In verschiedenen Ländern wurde beispielsweise seit ca. 2002 eine rückläufige Inzidenz des Mamma-Carcinoms beobachtet – was mit dem starken Rückgang der HT nach Abbruch der WHI-Studie in Zusammenhang gebracht wurde. Hierzu konsistent ist die Beobachtung, dass das Mamma-Carcinom-Risiko nach dem Beenden einer HT relativ schnell abzunehmen scheint. Andererseits fehlt eine rückläufige Inzidenz gerade in einigen Ländern mit sehr gutem Krebsregister. Wieder in anderen Ländern war die Mamma-Carcinom-Inzidenz schon rückläufig (teils Jahre) vor der Abnahme der HT-Anwendung.

Derzeit lässt sich der aktuelle Kenntnisstand wie folgt zusammenfassen:

- ▶ Mit einer mehrjährig angewandten kombinierten HT einher geht eine erhöhte Rate an Brustkrebs-Erkrankungen (besonders des lobulären Typs). Diese Risiko-Erhöhung übersteigt geringfügig jene durch Übergewicht oder vermehrten Alkoholkonsum. Bemerkenswert ist, dass das Risiko nach Absetzen der HT innert weniger (zwei bis fünf) Jahre auf das altersadaptierte Ursprungsniveau zurückkehrt.
- ▶ Bei Patientinnen mit hoher familiär-genetischer Mamma-Carcinom-Belastung (d.h. bei BRCA-1-Trägerinnen) besteht nach neuesten Daten kein erhöhtes Brustkrebs-Risiko durch die Anwendung einer HT. Ein überraschendes, aber gut abgesichertes Ergebnis.
- ▶ Während und nach einer Brustkrebs-Erkrankung bleibt die HT kontraindiziert! Sowohl die konventionellen Präparate als auch Tibolon erhöhen das Rezivirisiko eindeutig. Daher muss für solche Patientinnen symptomgeleitet nach Alternativen gesucht werden, sogar in Situationen mit starken Beschwerden.

Ovarial-Carcinom: Für die Neuentstehung von Ovarial-Carcinomen scheint eine HT kein Risikofaktor zu sein. Beim Ovarial-Carcinom ist kein östrogen- oder gestagenabhängiger Mechanismus bezüglich Auftreten oder Progress bekannt. Einzig eine englische Studie postuliert aufgrund statistischer Hochrechnungen eine marginal ansteigende Inzidenz (von +0,8 pro 10000 Frauen und Jahr).

Mehrere Studien belegen, dass eine HT bei und nach Ovarial-Carcinom keinen negativen Einfluss auf den Krank-

heitsverlauf hat. Somit soll und darf gerade bei diesen Patientinnen – mit häufig schlechter Prognose – eine HT zur Verbesserung der Lebensqualität beitragen.

Endometrium-Carcinom: Problematisch ist diesbezüglich die Östrogen-Monotherapie. Diese ist ausschliesslich für Frauen nach Hysterektomie zu empfehlen, da sich andernfalls das Risiko für Endometrium-Carcinome deutlich erhöht.

Unter kontinuierlich-kombinierter HT sinkt demgegenüber bei den Frauen mit Uterus das Risiko für Endometrium-Carcinome sogar ab. Zur sequentiellen HT schliesslich ist bekannt, dass diese in den ersten sechs Jahren der Anwendung keine Risikoerhöhung verursacht (zur längeren Gabe ist die Datenlage bisher nicht ausreichend).

Für Frauen mit Status nach Endometrium-Carcinom sind die Daten nicht eindeutig. Entsprechend sollte hier eine HT nur sehr zurückhaltend und nach ausführlicher Abwägung eingesetzt werden. Die vorliegenden Studien zeigen keinen nennenswerten Anstieg – teils gar eine Reduktion – des Rezidivrisikos unter HT. Diese Daten beziehen sich aber vor allem auf Frauen mit einer primär guten Prognose und genügen nicht für eine statistisch valide Aussage.

Zervix-Carcinom: Die Carcinome der Zervix haben keinen ursächlichen Zusammenhang zur HT.

Zur Anwendung der HT bei Frauen mit Status nach Zervix-Carcinom existieren wenige Daten. Bisher ist auch hier keine Einschränkung der Therapie empfohlen, ausser: Bei einem Adeno-Carcinom der Zervix (ca. 15% aller Fälle) in der Vorgeschichte, welches potentiell hormonsensibel ist, sollten entsprechende Vorsichtsmassnahmen eingehalten werden analog einem Endometrium-Carcinom.

Vulva- und Vaginal-Carcinom: Beide sind hormonunabhängige Entitäten. Es gibt keine besonderen Einschränkungen.

Colon-Carcinom: Bei Anwendung einer kontinuierlich-kombinierten HT sinkt das Risiko dieses gastrointestinalen Malignoms um die Hälfte (laut der WHI-Daten). Für die Östrogen-Monotherapie liess sich ein solcher Effekt bisher nicht sicher nachweisen.

Optimale Anwendungsdauer

Die Festlegung der optimalen Therapiedauer ist die zentrale Frage. Sie wird von der verfügbaren Evidenz bloss zum Teil beantwortet.

- ▶ Grundsätzlich gilt: So lange behandeln wie nötig. Also so lange, wie Beschwerden vorhanden sind, deren Behandlung unumgänglich ist.
- ▶ Eine Therapiedauer während fünf bis zehn Jahren postmenopausal bzw. bis zum 60. Lebensjahr scheint ohne wesentliche Risikoerhöhung für die Patientinnen zu sein.

Welche Frauen von einer langdauernden HT profitieren, ist aufgrund der Datenlage bislang nicht zu entscheiden.

Genauer zu differenzieren wird dies voraussichtlich nur mittels Beobachtungsstudien sein. Im Alltag basiert die gesamtthafte Therapiedauer oft in erster Linie auf der Bedarfs-Einschätzung der betroffenen Patientin in Diskussion mit dem Arzt.

- ▶ Mit Blick auf die koronare Herzkrankheit sind jene Daten zu bedenken, welche – beim frühen Beginn einer HT – einen Vorteil der Langzeitanwendung zeigen.
- ▶ Der positive Effekt der langdauernden HT ist unbestritten bei der Verhütung osteoporotischer Frakturen.

Die ärztliche Empfehlung zur Therapiedauer also bedarf laufender, sorgfältiger Abwägungen zwischen Beschwerdebild, Risiken und momentaner Lebenssituation der Patientin.

Dr. med. Katharina Schiessl

Leiterin Wechseljahre + Gesundheit,
Klinik für Reproduktions-Endokrinologie
UniversitätsSpital Zürich
Frauenklinikstrasse 10, 8091 Zürich
katharina.schiessl@usz.ch

Weiterführende Literatur:

- Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 statement of the North American menopause Society. *Menopause* 2008; 15: 548–602.
- International Menopause Society: Updated Recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2007; 10: 181–194.
- The menopausal transition. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* 2008; 90: S61–65.
- Canadian consensus Conference on Menopause, 2006 update. *JOGC* 2006; 28: S1–112.
- Rossouw JE, et al.: Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465–1477.

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

- ▶ Die optimale Basis einer HT: eine klare Indikation, welche im Abgleich zur individuellen Situation der Patientin steht und in eine therapeutische Gesamtstrategie eingebettet ist.
- ▶ Für alle Therapieformen existieren orale, transdermale und vaginale Präparate. Gestagene können zudem intrauterin (via IUD) gegeben werden.
- ▶ Bei Patientinnen mit HT: jährliche Kontroll-Konsultation mit Anamnese und klinischer Untersuchung.
- ▶ Nur in den ersten Jahren nach der Menopause (<60. Lebensjahr) scheint eine HT – bei gesunden Frauen – kardioprotektiv zu wirken. Bei vorgeschädigten Gefässen muss mit einer Risikoerhöhung gerechnet werden.
- ▶ Bei vorhandenem Uterus gilt: stets Gestagen-Zusatz (kombinierte HT) – zur Vermeidung von Endometrium-Carcinomen.
- ▶ Eine HT beinhaltet ein leicht erhöhtes Risiko für das Mamma-Carcinom.
- ▶ Bezüglich des Ovarial-Carcinoms ist ein möglicherweise minimaler Risikoanstieg unter HT einzuräumen.
- ▶ Vulva-Carcinom, Vaginal-Carcinom: Die HT verhält sich neutral.
- ▶ Bezüglich des Colon-Carcinoms dürfte ein protektiver Einfluss bestehen seitens einer (kontinuierlich-kombinierten) HT.



Phytotherapeutika in den Wechseljahren

Erfahrungswissen – Evidenz – Einschränkungen

Reinhard Saller, Matthias Rostock, Jörg Melzer, Zürich

Bei Patientinnen mit Wechseljahrbeschwerden können Phytotherapeutika erfolgreich eingesetzt werden, allen voran Vielstoffgemische wie beispielsweise Cimicifuga-Extrakte. Manche natürliche Quellen von Phytoöstrogenen können ebenfalls von Bedeutung sein.

Seit Jahrhunderten ist die Behandlung von Frauenleiden einer der Schwerpunkte der Anwendung pflanzlicher Heilmittel. So wird bei einer grossen Anzahl traditioneller pflanzlicher Mittel auf die mögliche Verwendung als «Frauenkraut» hingewiesen. Dessen Anwendung war im letzten Jahrhundert v.a. im Zusammenhang mit Schwangerschaft, Stillperiode, Menstruation sowie Menopause und Postmenopause beliebt.

Heute wird zur Behandlung von Wechseljahrbeschwerden – im Rahmen einer westlich orientierten Phytotherapie – insbesondere die in **Tabelle 1** gelistete Palette an Pflanzen bzw. Zubereitungen angewendet. Grösste Verbreitung und höchsten Stellenwert haben die Zubereitungen von Cimicifuga racemosa.

Cimicifuga racemosa

Bei den Cimicifuga-Extrakten handelt es sich um nicht um Monosubstanzen, sondern um biogene Vielstoffextrakte. Sie besitzen nach derzeitigem Erkenntnisstand keine phytoöstrogene Aktivität. Als Vielstoffgemische zeigen Cimicifuga-Extrakte ein relativ breites Wirkungsspektrum (Multi-Target-Arzneimittel). Die Wirksamkeit beruht auf einem komplexen Wirkungsmechanismus, der entsprechend seiner Komplexität noch nicht vollständig geklärt ist (**Abb. 1**).

Die phytotherapeutischen Zubereitungen basieren alle auf Wirkstoffen aus den unterirdischen Pflanzenteilen (Wurzeln). Verschiedene, teils voneinander unabhängige Wirkungswege spielen zusammen (pleiotroper Wirkstoff). Die Fraktion der Terpenoide (Actein, Cimifugosid) erscheint als besonders bedeutsam. Zur Wirksamkeit liegt eine Reihe randomisierter und placebokontrollierter Vergleichsstudien (2–6 Monate) sowie aussagekräftige Beobachtungsstudien (2–12 Monate) vor – mit teils heterogenen bzw. widersprüchlichen Ergebnissen.

In unserer Einschätzung sind die modernen Cimicifuga-Extrakte wirksame Arzneimittel. Gesamthaft werden die Studien-

ergebnisse allerdings erstaunlich kontrovers interpretiert; die Einschätzungen spannen von vermeintlich dokumentierter Unwirksamkeit bis hin zu weitgehend gesicherter Wirksamkeit (zumindest bei leichten und mittelschweren Wechseljahrbeschwerden). Als auffallend bei den negativen Einschätzungen imponiert die selektive Berücksichtigung der Datenlage. Kleine kontrollierte klinische Studien

weisen auf eine vergleichbare Wirksamkeit wie konjugierte Östrogene (0,6 mg) bzw. niedrig dosiertes TTS-E2 hin. Beim Vergleich mit dem Antidepressivum Fluoxetin (20 mg/Tag) zeigte sich der Cimicifuga-Extrakt bei Wallungen und Nachtschweiss als überlegen, Fluoxetin hingegen bei der Linderung von depressiven Symptomen.

Die Dosierung ist abhängig vom verwendeten Extrakt. Für ein aktuelles ethanolisches Extrakt (60% V/V) wurde beispielsweise ermittelt, dass bei steigender Dosierung (13 mg/Tag anstelle von 6,5 mg/Tag) die manifeste Symptomlinderung zunahm, ebenso wie die Responder-Rate (von 38% auf 63%).

Cimicifuga-Zubereitungen werden teilweise mit Johanniskraut-Extrakten kombiniert (ggf. in fixer Kombination, ggf. gleichzeitige Einnahme). Kontrollierte Studien über drei bis sechs Monate und Beobachtungsstudien zeigten die Wirksamkeit solcher Behandlungen.

Bisherige klinische Studien erfassten eine Anwendung der Cimicifuga-Präparate in kontinuierlicher, zumeist konstanter Dosierung. Doch gerade in Übergangsperioden (Wechseljahre!) könnte es sein, dass eine diskontinuierliche Anwendung und/oder wechselnde Dosierungen eine noch ausgeprägtere Wirksamkeit zeigen. Rückmeldungen bei einem Teil der Patientinnen weisen in diese Richtung.

«Cimicifuga-Qualität»

Jene Cimicifuga-Präparate mit Arzneimittelstatus weisen eine entsprechende Qualität auf – und die Verträglichkeit ist, laut aktueller systematischer Reviews, gut. Vereinzelt wurden Cimicifuga-Präparate mit hepatotoxischen Wirkungen in Verbindung gebracht. Dabei handelt es sich um teils sehr kursorisch



Prof. Dr. med.
Reinhard Saller
reinhard.saller@usz.ch

publizierte Kasuistiken, teils ohne eine hinreichende Charakterisierung des eingenommenen Präparats. Umfassende Analysen konnten hingegen bisher keinen solchen Zusammenhang belegen. Die verfügbare Datenlage lässt Cimicifuga-Präparate mit Arzneimittelstatus als sicher einschätzen. Vorsorglich besteht dennoch ein Warnhinweis in den Informationstexten («Bei vorbestehender Leberschädigung wird von einer Einnahme von ... abgeraten.»). Auch sollte in Risikosituationen (z.B. übermäßige Alkoholeinnahme, zugleich Behandlung mit potentiell lebertoxischen Arzneimitteln) zumindest eine regelmäßige Kontrolle der Leberparameter erfolgen. Durch keine

Evidenz werden hingegen Veränderungen des Brustdrüsengewebes (Dichte-Zunahme, Zellproliferationen) oder relevante Arzneimittel-Interaktionen belegt.

Cimicifuga-Präparate werden ferner eingesetzt, um bei Patientinnen mit potentiell hormonempfindlichen Tumoren symptomatisch zu wirken, wenn therapiebedingt (z.B. durch Tamoxifen, Aromatasehemmer) postmenopausale Symptome auftreten. Die bisherige (auch klinische) Datenlage lässt diese Anwendung bei Frauen mit Mamma-Carcinom als unbedenklich erscheinen. In unserer Einschätzung besteht ein klarer Nutzen in zahlreichen Fällen, wobei sich gesamthaft gesehen die

Abb. 1 Übersicht: Das Wirkspektrum von *Cimicifuga racemosa*

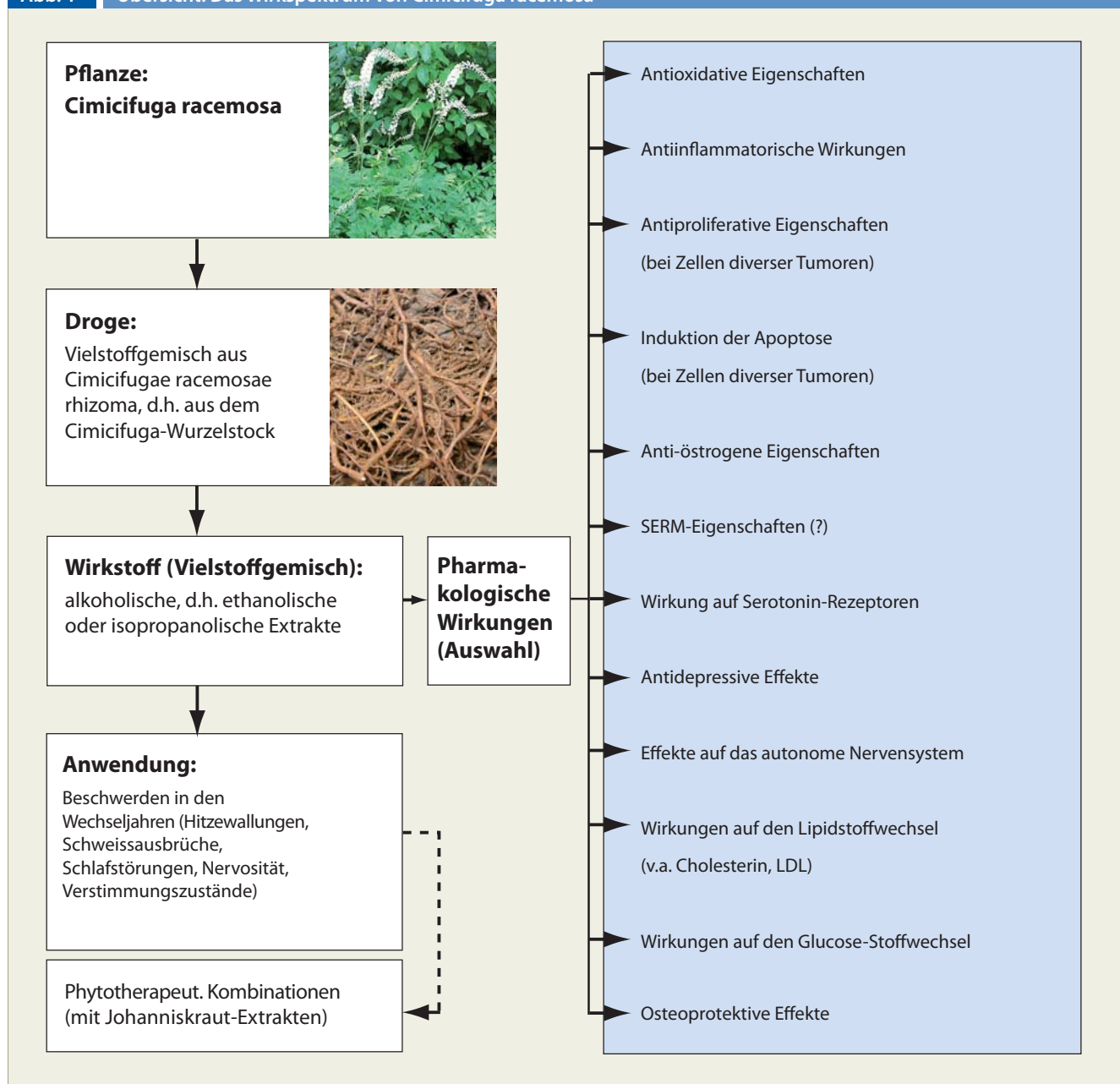




Foto: R. Saller

► Abb. 2: *Linum usitatissimum*

Datenlage etwas widersprüchlich darstellt.

Linum usitatissimum

Für Leinsamen liegen epidemiologische Daten und teilweise auch interventionelle Untersuchungen vor (Abb. 2). Sie weisen auf potentiell günstige Wirkungen der Einnahme von 15–30 g Leinsamen in der Ernährung hin – u.a. zur Linderung postmenopausaler Symptome.

Im Vielstoffgemisch scheinen für die Wirksamkeit in erster Linie die Lignane, deren Metaboliten sowie der Leinölgehalt zuständig zu sein. Lignane können, als Monosubstanzen betrachtet, sehr schwache Phytoöstrogene sein. Jedoch scheint die beobachtete Milderung der postmenopausalen Beschwer-

den nicht (bzw. vorwiegend nicht) auf phytogener Aktivität zu beruhen, sondern auf anderen Wirkungsmechanismen.

Exemplarisch sei anhand dieses Beispiels angemerkt, dass gerade im Internet der Begriff «Phytoöstrogene» allzuoft in diffuser bzw. schillernder Art in Erscheinung tritt. Für den Arzt vielleicht eine hilfreiche Feststellung, die gelegentlich – in Hinblick auf die sich selbst informierenden Patienten – einen vermeintlichen Widerspruch bei der Charakterisierung phytoöstrogener Nahrungsmittel oder Heilpräparate auflösen mag. Besonders ist hierbei zu bedenken, dass das Attribut «hat Phytoöstrogen-Gehalt» *nicht gleichzusetzen* ist mit «hat östrogene Aktivität»: Phytoöstrogene können sich – gegebenenfalls dosisabhängig sogar wechselnd! – durchaus im Sinne etwa eines partiellen Agonisten oder gar eines Antagonisten des Östrogens auswirken.

Bei der Einnahme von Leinsamen ergibt sich allgemein im Weiteren ein Nutzen vielfältiger Natur hinsichtlich des Lipid-, Glucose- sowie Knochenstoffwechsels. Zudem scheint ein (primär-)präventiver Schutz gegen gewisse Carcinome einzutreten.

Soja-Isoflavone

Soja-Isoflavone sind Monosubstanzen bzw. einfache Kombinationen von Monosubstanzen – und damit keine phytotherapeutischen Vielstoffgemische.

Eigentliche Präparate mit Soja-Isoflavonen enthalten isolierte Monosubstanzen mit östrogener Aktivität. Diese ist zwar wesentlich geringer als bei Estradiol (10^{-3} – 10^{-4}), andererseits

Tab. 1 Pflanzlich basierte Behandlung von Wechseljahrsbeschwerden (Auswahl)				
Arznei- bzw. Heilpflanze		Verwendeter Pflanzenteil (Droge)	Zubereitung	Anwendung
Traubensilberkerze	Cimicifuga racemosa	Wurzelstock	Extrakte	Arzneimittel
Sojabohne	Glycine max	Samen	Isoflavone (Einzelsubstanzen/Fractionen)	Supplemente
Leinsamen	Linum usitatissimum	Samen	Ganze oder geschrotete Samen	Nahrungsmittel
Rotklee	Trifolium pratense	Blüten	Extrakte	Supplemente (CH: keine Zulassung)
Yams	Dioscorea villosa, Dioscorea species («wild yams»)	Wurzel	Extrakte, Wurzel	Nahrungsmittel, Supplemente (CH: keine Zulassung)
Sibirischer Rhabarber	Rheum raponticum	Wurzelstock mit Wurzeln	Extrakte	Arzneimittel (CH: keine Zulassung)
Salbei	Salvia officinalis	Blätter	Extrakte	Arzneimittel, Teedroge
Mönchspfeffer	Vitex agnus castus	Früchte	Extrakte	Arzneimittel
Johanniskraut	Hypericum perforatum	Kraut, Blüten	Extrakte	Arzneimittel

* Phytotherapeutische Vielstoffgemische: typischerweise mehrdimensionale Wirkungen und Wirksamkeit (→ Multiple-Target-Effekte bzw. Multi-Target-Therapie)



Foto: R. Saller

► Abb. 3: *Vitex agnus castus*

kann die Menge eingenommener Isoflavone vergleichsweise hoch sein. Entsprechende Zubereitungen sind als Supplemente (z. B. als «nutraceuticals») im Handel. Eine kurzfristige, symptomorientierte Anwendung scheint unbedenklich zu sein.

Der gesundheitliche Nutzen einer spezifischen Supplementierung mit isolierten Phytoöstrogenen erscheint aber letztlich als nicht ausreichend belegt. Unseres Erachtens ist eine Langzeitanwendung nicht empfehlenswert.

Andererseits weisen experimentelle und epidemiologische sowie teilweise auch klinische Daten darauf hin, dass hinsichtlich der Behandlung klimakterischer Beschwerden – und mehr noch hinsichtlich einer Prävention von malignen sowie kardiovaskulären Erkrankungen – der regelmässige

Verzehr von ausgewählten flavonoidreichen Nahrungsmitteln gesundheitsförderlich sein kann. Dies schliesst auch Nahrungsmittel ein, die sogenannte phytoöstrogene Substanzen enthalten.

Rotklee-Extrakte

Die ebenso kontroverse wie limitierte Datenlage zu den phytoöstrogenhaltigen Rotklee-Extrakten (*Trifolium pratense*) erlaubt derzeit keine abschliessende Einschätzung zur längerfristigen Anwendung.

Yams-Wurzel

Unter dem Begriff «yams» bzw. «wild yams» werden verschiedene Dioscorea-Arten zur symptomatischen Behandlung von Wechseljahresbeschwerden genutzt. Es ist von einer schwachen östrogenen Aktivität auszugehen. In Frage kommen Supplemente oder auch der Einbezug von Yamswurzeln in der Ernährung. Die Datenlage ist sehr begrenzt, sowohl im Hinblick auf die dokumentierte Anzahl behandelter Frauen wie auch auf die Dauer der Anwendung. Eine gewisse Symptomlinderung lässt sich bislang nachvollziehen.

Rheum rhaponticum

In einer kürzlich veröffentlichten Studie führte die 12-wöchige Behandlung mit einem Extrakt aus *Rheum rhaponticum* zu einer deutlichen Symptomreduktion in der Perimenopause. Es liegen wesentlich weniger Daten vor als bei *Cimicifuga racemosa*.

Salvia officinalis

Die Extrakte aus Salbeiblättern (wässrige Extrakte, Tee, Tinkturen) werden – auf Erfahrungsbasis – bevorzugt zur Behandlung von Schweißattacken während der Meno- und Postmenopause angewendet. Eine Teil der Frauen schildert diesbezüglich eine deutliche Linderung. Die Salbeiextrakte lassen sich als gut verträglich und sicher charakterisieren.

Vitex agnus castus

Zubereitungen aus Mönchspfeffer-Früchten werden versuchsweise in der Prä- und Perimenopause verwendet, sei es als Monotherapie oder auch gleichzeitig mit *Cimicifuga*-Extrakten (Abb. 3). Die Extrakte besitzt nach modernem Wissen höchstwahrscheinlich keine östrogene Aktivität.

Behandlungsversuche können sich also v. a. zu Beginn der Menopause lohnen. Empirische Berichte weisen darauf hin, dass einige Frauen durch diese Extrakte eine symptomatische Linderung erfahren.

Prof. Dr. med. Reinhard Saller

Direktor des Instituts für Naturheilkunde,
Departement für Innere Medizin, UniversitätsSpital Zürich
Rämistr. 100, 8091 Zürich
reinhard.saller@usz.ch
www.naturheilkunde.unispital.ch

Literaturliste:

- Borrelli F, et al.: Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*): a systematic review of adverse events. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(5): 455–466.
- Mahady GB, et al.: United States Pharmacopeia review of the black cohosh case reports of hepatotoxicity. *Menopause* 2008; 15: 628–638.
- Osmer R, et al.: Phytotherapie bei Wechseljahresbeschwerden. *Pharm Unserer Zeit* 2005; 33: 384–391.
- Palacio C, et al.: Black cohosh for the management of menopausal symptoms: a systematic review of clinical trials. *Drugs Aging* 2009; 26: 23–36.
- Walji R, et al.: Black cohosh (*Cimicifuga racemosa* [L.] Nutt.): safety and efficacy for cancer patients. *Support Care Cancer* 2007; 15: 913–921.

Weitere Literatur beim Autor

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

- Phytotherapeutika sind eine ernsthafte, teilweise bereits gut untersuchte Alternative zur Hormontherapie bei Frauen mit leichteren und mittelschweren Wechseljahresbeschwerden.
- Grundsätzlich gilt es zu unterscheiden zwischen phytotherapeutischen Vielstoffgemischen (ohne östrogene Aktivität) und Monosubstanzen im Sinne von «Phytoöstrogenen».
- Jene *Cimicifuga*-Extrakte mit Arzneimittelstatus gelten als sicher. Sie sind insbesondere wirksam zur Linderung der Wallungen und des Nachtschweisses. Vorsichtshalber soll ein periodisches Monitoring der Leberparameter erfolgen.
- Kombinationen bestimmter Phytotherapeutika sind möglich, so beispielsweise von *Cimicifuga*- und Johanniskraut-Präparaten.

CME-FRAGEN ZU «WECHSELJAHRBESCHWERDEN»

1. Welche Grundsätze gelten für die Hormontherapie (HT) bei Frauen? (alle richtigen Antworten ankreuzen)
 - A In den ersten zehn Jahren postmenopausal sind bei der Indikationsstellung zur HT die Risikofaktoren vernachlässigbar.
 - B Eine Messung des Östradiolspiegels erlaubt es, den Therapieerfolg abzuschätzen.
 - C Beratung bezüglich Gewicht, Ernährung, Bewegung und Noxen sollte jede HT begleiten.
 - D Hauptindikation zur HT: schwere bis mittelschwere Wechseljahrsbeschwerden.
2. Welche Therapieüberlegungen treffen zu? (alle richtigen Antworten ankreuzen)
 - A Rein vaginale Beschwerden: Wähle mit Vorteil eine lokale HT.
 - B Rein vaginale Beschwerden: Bei lokaler HT wird keine Gestagenkomponente benötigt.
 - C Unmittelbar im ersten bzw. zweiten Jahr nach Menopause: bevorzugt sequenzielle kombinierte HT.
 - D Bei schwerer Endometriose in der Vorgeschichte: bevorzugt kontinuierlich-kombinierte HT.
3. Welche Zusammenhänge zwischen HT und Carcinom-Erkrankungen sind korrekt? (alle richtigen Antworten ankreuzen)
 - A Generell werden Carcinome in ihrer Entstehung gehindert durch einen antimimetischen Effekt des Östrogens.
 - B Neuauftreten von Zervix-Carcinomen: zu HT kein Kausal-Zusammenhang.
 - C Endometrium-Carcinome können als Folge von zu hohen Gestagen-Dosen auftreten.
 - D Neuauftreten von Vulva-Carcinomen: zu HT kein Kausal-Zusammenhang.
4. Was trifft auf Cimicifuga-Extrakte zu? (alle richtigen Antworten ankreuzen)
 - A Wirkprinzip ist eine signifikante phyto-östrogene Aktivität.
 - B Etabliert ist die kontinuierliche Anwendung in konstanter Dosis.
 - C Die Kombination mit Johanniskraut-Extrakten ist kontraindiziert.
 - D Wirksamkeit besteht insbesondere gegen Wallungen und gegen Nachtschweiss.
5. Welche Aussagen zu systemischen Therapieformen treffen zu? (alle richtigen Antworten ankreuzen)
 - A Die sequentielle kombinierte HT besteht aus einer reinen Östrogenphase, gefolgt von einer reinen Gestagenphase.
 - B Kontinuierlich-kombinierte HT: Das Ziel ist die Blutungsfreiheit.
 - C Kontinuierlich-kombinierte HT: Das Ziel sind Abbruchblutungen.
 - D Reine Östrogentherapie: in Standarddosierung bei Frauen jeden Alters möglich, sofern eine Frau keine Gestagenkomponente will.
6. Was gilt für Phytotherapeutika bei Wechseljahrsbeschwerden? (alle richtigen Antworten ankreuzen)
 - A Gemäss aktueller Datenlage gelten Cimicifuga-Extrakte mit Arzneimittelstatus als sicher.
 - B Von Cimicifuga-Extrakten ist abzuraten bei vorbestehender Leberschädigung.
 - C Extrakte aus Salbeiblättern können gut wirksam gegen Schweißattacken sein.
 - D Leinsamen in der Ernährung können zur Linderung von Wechseljahrsbeschwerden beitragen.
7. In welchen Situationen ist eine HT nicht empfehlenswert? (alle richtigen Antworten ankreuzen)
 - A Zum Ersteintritt 15 Jahre postmenopausal (in Standarddosierung)
 - B Bei ausgeprägter Parodontose
 - C Bei trockenen Augen
 - D Bei beginnender Demenz
8. Welches sind heute akzeptierte Indikationen für die systemische HT? (alle richtigen Antworten ankreuzen)
 - A Klimakterium vor dem 40.–45. Altersjahr
 - B Primäre Amenorrhoe bei jungen Frauen mit hypogonadotropem Hypogonadismus
 - C Leichtgradige Wechseljahrsbeschwerden
 - D Osteoporoseprophylaxe ab 65. Altersjahr
9. Was gilt bez. Risiken der HT? (alle richtigen Antworten ankreuzen)
 - A Für die Neuentstehung von Ovarial-Carcinomen ist die HT möglicherweise ein (minimierender) Risikofaktor.
 - B Bei (behandeltem) Ovarial-Carcinom ist eine HT nicht kontraindiziert.
 - C Mehrjährige kombinierte HT erhöht das Risiko, an einem lobulären Mamma-Carcinom zu erkranken.
 - D Bei (behandeltem) Mamma-Carcinom darf, im Falle sehr starker Menopauseschwerden, eine HT begonnen werden.
10. Welches sind bei Wechseljahrsbeschwerden in der Schweiz zugelassene Arzneimittel bzw. Supplemente? (alle richtigen Antworten ankreuzen)
 - A Yamswurzel-Extrakte
 - B Traubensilberkerzen-Extrakte
 - C Rotklee-Extrakte
 - D Mönchspfeffer-Extrakte

Bitte kreuzen Sie die Antworten im Antwortkasten an. Senden oder faxen Sie die Antworten an den Springer Medizin Verlag Schweiz – oder füllen Sie den Antwortbogen im Internet aus (www.springer-medizin.ch). Einsendeschluss ist der 8. Juni 2009. Die richtigen Antworten werden in der Ausgabe 10/2009 veröffentlicht.

ZERTIFIKAT – auch online: www.springer-medizin.ch

Ich versichere, alle Fragen selber beantwortet zu haben.

Name

Strasse, Nr.

PLZ, Ort

Ort, Datum

Unterschrift

«Wechseljahrsbeschwerden»

Die Antworten bitte deutlich ankreuzen:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Einsenden an: Springer Medizin Verlag Schweiz AG, Postfach 1753, 8031 Zürich
FAX an: 044 250 28 03